

学校编码: 10384

分类号_____ 密级_____

学 号: 24520101153356

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

板蓝根不饱和脂肪酸联合共刺激分子阻断
剂对记忆性 T 细胞介导的小鼠心脏移植加
速性排斥的影响

Isatis tinctoria L. combined with co-stimulatory molecules
blockade inhibits accelerated rejection caused by
allo-primed CD4⁺ memory T cells in mice

杨茹雯

指导教师姓名: 齐忠权 教授

专 业 名 称: 药理学

论文提交日期: 2013 年 5 月

论文答辩日期: 2013 年 6 月

答辩委员会主席:

评 阅 人:

2013 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（记忆性移植排斥）课题（组）的科研成果，获得（齐忠权教授）课题（组）经费或实验室资助，在（厦门大学器官移植研究所）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不做特别声明。）

声明人（签名）：

2013 年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国硕士、博士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其他方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ √ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

2013 年 月

摘 要

由记忆性 T 细胞介导的加速性排斥反应是器官移植中诱导移植物长期耐受的主要障碍，传统的一线免疫抑制剂如钙调蛋白抑制剂类药物多数针对效应性 T 细胞的作用发挥功能，这些药物对记忆性 T 细胞介导的加速排斥反应作用效果较差。在之前的研究中，我们发现从传统中药板蓝根中提取出的高级不饱和脂肪酸化合物单体 K 能够有效抑制小鼠初次心脏移植模型中的急性排斥反应。此外，单体 K 与共刺激分子阻断剂联用可以有效延长同种异体抗原预致敏受体小鼠受体心脏移植物的生存期。在这项研究中，我们进一步探究了单体 K 在同种异体来源 CD4⁺记忆性 T 细胞过继转移小鼠心脏移植模型中对同种异体移植物排斥的抑制作用。我们的研究表明，单体 K 与共刺激分子阻断剂 anti-CD40L, anti-LFA-1 联用能够有效抑制同种异体来源 CD4⁺记忆性 T 细胞过继转移受体小鼠对同种异体心脏移植物的排斥反应，有效延长移植物的生存期。联合用药组小鼠的移植物平均生存期超过 100 天，与单用共刺激分子阻断剂组的平均生存期 33.5 天以及对照组的平均生存期 6 天相比，延长效果非常明显。另外，研究结果显示，板蓝根不饱和脂肪酸单体 K 与共刺激分子阻断剂联用可以显著降低受体小鼠血清和混合淋巴细胞反应上清中的 IL-2 和 IFN- γ 水平，同时提高 TGF- β 的水平。此外，研究结果表明联和用药组能够降低受体小鼠体内 CD4⁺记忆性 T 细胞和 CD8⁺记忆性 T 细胞的比例。流式细胞分析的结果以及移植物 qPCR 的分析显示，该联合用药方案可提升受体小鼠体内调节性 T 细胞的比例，以达到诱导同种异体移植物的长期耐受。这项研究提示了板蓝根单体 K 与共刺激分子阻断剂 anti-CD40L, anti-LFA-1 联合用药作为一种新型移植抗排斥的治疗方案所具备的潜力，并且探讨了这种抗排斥作用的可能机理

关键词：记忆性 T 细胞；共刺激分子阻断剂；心脏移植；

Abstract

Accelerated rejection caused by memory T cells is one of the major barriers to induce long term survival of allograft in transplantation. Traditional immunosuppressants target on effector T cells often have poor effect on alloreactive memory T cells. In previous studies, we discovered that compound K, a synthesized analogue of highly unsaturated fatty acids from *Isatis tinctoria* L., was effective in inhibiting acute cardiac allograft rejection in mice. Compound K combined with co-stimulatory molecules blockade also showed positive effects on prolonging survival of cardiac allografts in alloantigen-primed mice. In this study we further investigated the effects of compound K on accelerated cardiac allograft rejection in mice with adoptively transferred allo-primed CD4⁺ memory T cells. Our results show that the combined treatment of compound K and blocking monoclonal antibodies against CD154 and LFA-1 (anti-CD154/LFA-1) can significantly prolong the survival time of heart grafts in recipient mice with adoptively transferred allo-primed CD4⁺ memory T cells. The mean survival time (MST) of the grafts in recipients receiving the combined treatment was more than 100 days and was significantly longer than mice receiving anti-CD154/LFA-1 alone (33.5 days) or mice with no treatment (6 days). Furthermore, our data shows that the combined treatment of compound K and anti-CD154/LFA-1 can cause the significant down regulation of IL-2 and IFN- γ and up regulation of TGF- β . Moreover, the treatment can also increase the number of regulatory T cells in spleens and lead to long-term cardiac allograft survival in recipient mice. The results of our study highlight the potential of compound K combined monoclonal antibodies to be further developed as a novel therapy to inhibit rejection caused by memory T cells.

Key words: Memory T cells, Costimulatory blockades, Heart transplantation, Tolerance.

目 录

摘 要	I
第一章 绪 论	1
1.1 移植排斥发生机制概述	1
1.2 T 细胞在移植排斥过程中发挥的作用	2
1.2.1 同种异体抗原的识别以及 T 细胞的激活	3
1.2.2 T 细胞的分化	8
1.3 记忆性 T 细胞 (T _m) 在移植排斥过程中发挥的作用	16
1.3.1 T _{CM} 和 T _{EM} 的表型及功能特点	16
1.3.2 同种异体反应性 T _m 的产生途径	17
1.3.3 同种异体反应性 T _m 的存在对诱导耐受带来的影响	19
1.3.4 针对同种异体反应性 T _m 诱导耐受的策略	20
1.4 免疫抑制剂研究进展	22
1.5 研究目的、意义及内容	24
第二章 实验材料与方法	25
2.1 实验材料	25
2.1.1 实验动物	25
2.1.2 实验仪器与耗材	25
2.2 实验方法	28
2.2.1 实验动物模型的构建	28
2.2.2 实验分组和药物治疗	32
2.2.3 组织学试验方法	34
2.2.4 细胞学检测试验方法	36
2.2.5 基因蛋白相关检测方法	42
2.2.6 统计学分析	49
第三章 实验结果及分析	50
3.1 板蓝根单体 K 联合共刺激分子阻断剂显著延长过继转移同种异体 CD4 ⁺ T _m 小鼠心脏移植生存期	50
3.2 板蓝根单体 K 联合共刺激分子阻断剂对小鼠脾脏淋巴细胞中 T _m 和 T _{reg} 所占比例的影响	51

3.3 板蓝根单体 K 联合共刺激分子阻断剂对受体小鼠脾脏淋巴细胞功能的影响.....	53
3.4 板蓝根单体 K 联合共刺激分子阻断剂对受体小鼠外周血中细胞因子的影响.....	56
3.5 板蓝根单体 K 联合共刺激分子阻断剂对同种异体移植物的影响	58
第四章 讨论	61
第五章 结论与展望	65
参 考 文 献	66
致 谢	75

Table of Contents

Abstract	II
Chapter 1 Introduction	1
1.1 The mechanism of rejection.....	1
1.2 T cells and rejection	2
1.2.1 Alloantigen recognition and T cells activation.....	3
1.2.2 T cells differentiation.....	8
1.3 Memory T cells and rejection.....	16
1.3.1 Phenotype and function of T _m	16
1.3.2 The origin of allo-reactive T _m	17
1.3.3 Allo-reactive T _m is a barrier to induce tolerance	19
1.3.4 Strategy to inhibit rejection caused by memory T cells.....	20
1.4 Progress in novel immunosuppressant.....	22
1.5 Purpose and significances of this study	24
Chapter2 Material and Method	25
2.1 Material	25
2.1.1 Lab animals.....	25
2.1.2 Equipment and material.....	25
2.2 Method	28
2.2.1 Animal models.....	28
2.2.2 Experiment groups.....	32
2.2.3 Pathological analysis.....	34
2.2.4 Cellular experiment.....	36
2.2.5 Molecular experiment	42
2.2.6 Statistic analysis.....	49
Chapter3 Result	50
Chapter4 Discussion	61
Chapter5 Conclusion.....	65
Reference	66
Acknowledgements	75

第一章 绪 论

1.1 移植排斥发生机制概述

移植排斥的发生是移植器官长期存活并且正常发挥功能的最大障碍。受体的免疫系统对同种异体移植物的免疫反应如同一场进行中的固有免疫与获得免疫的对话，如果任其发展，必将导致移植的细胞，组织或者器官最终被排斥^[1]。移植手术在器官获取，细胞分离以及缺血再灌注过程中造成的组织损伤能够激活固有免疫系统的组成部分，如图 1.1 所示，继而引发并且放大获得免疫系统的免疫应答^[2]。具体而言，固有免疫系统系统的部分细胞表面表达的模式识别受体（PRRs）不仅能够识别病原微生物表面的某些特定分子，还能够有效识别与组织损伤相关的特定分子（DAMPs），例如活性氧，硫酸肝素，纤维蛋白原等。固有免疫系统的激活将进一步带动获得免疫系统的激活，共同对移植物的排斥发挥作用。T 细胞的激活至少需要两个信号，抗原识别信号和共刺激分子信号。初始 T 细胞与记忆性 T 细胞相比，对刺激信号的要求更加严格^[3]。介于异源免疫现象的存在，记忆性 T 细胞广泛存在于接受移植的受者体内^[4]，无论受体早先是否有接触过同种异体抗原的历史，受体体内都存在一定数量的具有同种异体反应性的记忆性 T 细胞，因此记忆性 T 细胞的存在对移植物的长期存活构成严重威胁。此外，绝大多数 B 细胞需要 T 细胞的辅助作用产生抗体，B 细胞产生的能够与供体的主要组织相容性抗原、次要组织相容性抗原、内皮细胞、红细胞以及一些自身抗原发生反应的抗体会在排斥反应的各个阶段发挥重大的作用。同种异体抗原与抗体的结合以及补体系统的激活已经逐渐被广泛认为是破坏移植物并影响其正常发挥功能的重要因素之一^[5]。通常来讲，免疫系统的某些组成部分在移植物的排斥中发挥着主导的作用，比如 T 细胞介导的免疫应答以及抗体发挥的作用。但是，事实上移植物的排斥过程涉及到整个免疫系统各个组成部分的相互合作，移植排斥的发生是多种作用机理的合成。为了达到尽可能延长移植物生存期，抑制排斥反应的目的，需要广泛考虑到移植排斥所涉及的各个环节的免疫反应，确定从组织损伤的引起到相关信号的转导再到排斥的发生等过程中的完整通路将极大的有利于全新的免疫抑制剂作用靶点的发现。

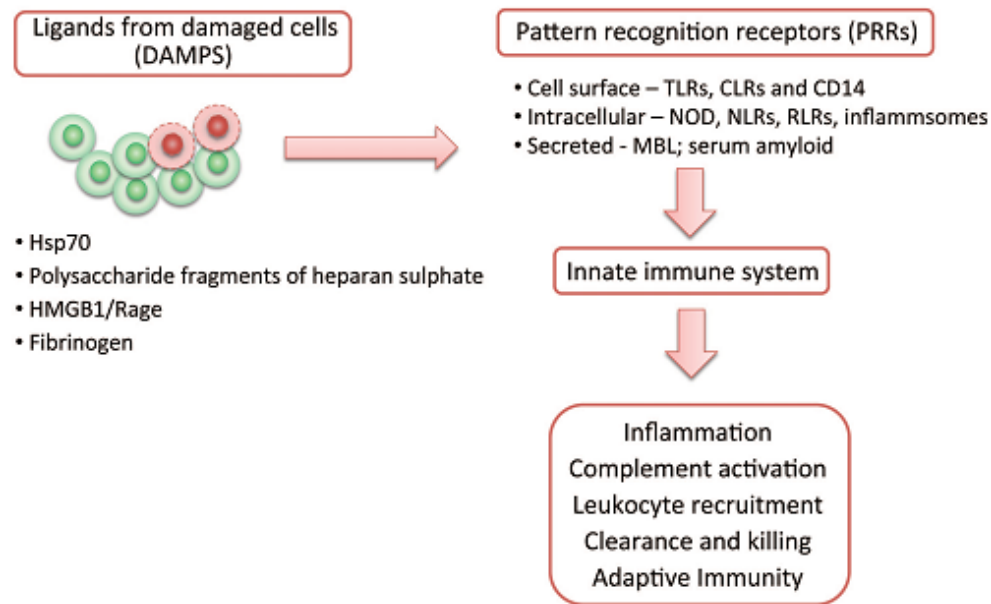


图1.1 移植排斥的发生机制 DAMPS激活固有免疫系统启动免疫排斥并进一步激活获得免疫系统放大排斥反应

Figure 1.1 DAMPS are recognized by pattern recognition receptors expressed by cells of the recipient's innate immune system triggering their activation. Activation of innate immunity orchestrates the activation of the adaptive arm of the immune response against the transplant

(Wood, K.J. and R. Goto, Mechanisms of rejection: current perspectives. Transplantation, 2012. 93(1): p. 1-10.)

1.2 T 细胞在移植排斥过程中发挥的作用

在参与排斥反应的免疫系统各个组成部分中，T 细胞的作用无疑是非常重要的。固有免疫系统的激活启动了移植排斥反应，但是值得注意的是，单凭固有免疫系统一己的力量基本无法完全排斥移植物。在前人的实验中已经证实，缺少 T 细胞或者 T 细胞缺陷而免疫系统其他部分功能正常的实验动物是无法完全排斥主要组织相容性抗原（MHC）完全错配的同种异体供体器官或组织的。然而，如果将野生型动物 T 细胞过继转移给 T 细胞缺陷的实验动物，其免疫系统排斥同种异体器官或组织的功能便能够得到恢复^[6]。在临床器官移植中，基于上述的实验事实，已经形成了相关的治疗方法，例如受者体内淋巴细胞包括 T 细胞的完全清除，这些治疗方法能够有效的抑制急性排斥反应，并且能够在一定程度上逆

转已经发生的排斥反应，进而达到有效延长移植物生存期，改善患者预后的效果^[7]。在一般的体内并不存在针对供体的特异性抗体的受体中，参与移植物排斥的获得性免疫反应的第一步即为 T 细胞对同种异体抗原的识别。

1.2.1 同种异体抗原的识别以及 T 细胞的激活

器官或者组织移植能够广泛引起受体免疫系统复杂而动态的免疫反应的原因之一是受者体内存在高频的对同种异体 MHC 完全错配分子具有反应性的 T 细胞前体^[8,9]。这种高水平的 T 细胞反应活性主要源自两个方面，第一是 T 细胞对同种异体抗原的识别，第二则是 T 细胞对于与同种异体抗原具有交叉反应性的其他抗原和蛋白的存在。当供者与受者的 MHC 不同时，就会发生针对同种异体抗原的免疫应答，这种同种异体抗原是同一种系不同个体的 MHC 分子。在多数组织中，这些抗原主要是 MHC I 类分子。当受者对某一 MHC 型的移植物发生排斥之后，将会对含有相同 MHC 分子的移植物发生快速的第二次排斥反应。前面我们提到，对非自身 MHC 分子特意识别的 T 细胞数量很多，因此 MHC 等位基因的不同是移植物排斥反应的主要因素之一。主要组织相容性复合物在移植物排斥反应中起着重要的作用，其命名也与此有关。HLA 是人白细胞抗原的缩写，是人类 MHC 遗传上的命名。HLA I 类抗原的特异性取决于 α 重链，由 HLA-A、B、C 位点编码；其 β 轻链是 β_2 -微球蛋白，编码基因在第 15 染色体。HLA II 类抗原受控于 HLA-D 区（包含 5 个亚区），由其中的 A 基因和 B 基因分别为 α 重链和 β 轻链编码，抗原多态性取决于 β 轻链。以上各基因均系多态性位点（复等位），且共显性。如果把 MHC 作为一个整体来看待，其多态性则更为突出。早先的保守估计认为至少存在 1300 个不同的单体型，相应地约有 17×10^7 个基因型。然而，截至 2010 年，已经有 2558 个 HLA I 类和 II 类等位基因被确定^[10]，HLA 表现出人类基因学中最高程度的多态性，这就是除同卵双生子以外几乎无 HLA 相同者的遗传学基础^[11]。临床上选择理想的供体配型主要也是基于供者受者双方 HLA 的匹配程度。HLA 在移植排斥中所承担的角色是将抗原肽递呈给 $CD4^+$ 以及 $CD8^+$ T 细胞，促使 T 细胞识别并且最终清除这些外来成分。HLA 的错配可以发生在抗原水平以及等位基因水平，抗原水平的 HLA 错配是指在肽结合区和 T 细胞识别区发生的氨基酸替换，而等位基因水平的 HLA 错配则是指仅仅肽结合区发生的氨基酸替换^[12]。

当受者接受了移植手术之后，供体来源的 HLA 分子即被受者的免疫系统所识别，这种识别是通过直接识别和间接识别两种方式来实现的^[13]，如图 1.2 所示。直接识别是指 T 细胞识别由供者来源的抗原递呈细胞（APC）所递呈的同种异体 MHC 抗原肽复合物。而间接识别则是指供者来源的 MHC 被受者来源的 APC 摄取加工后再递呈给受者的 T 细胞。供者和受者间的 HLA 匹配程度高将极其有利于移植物的长期存活^[14]。

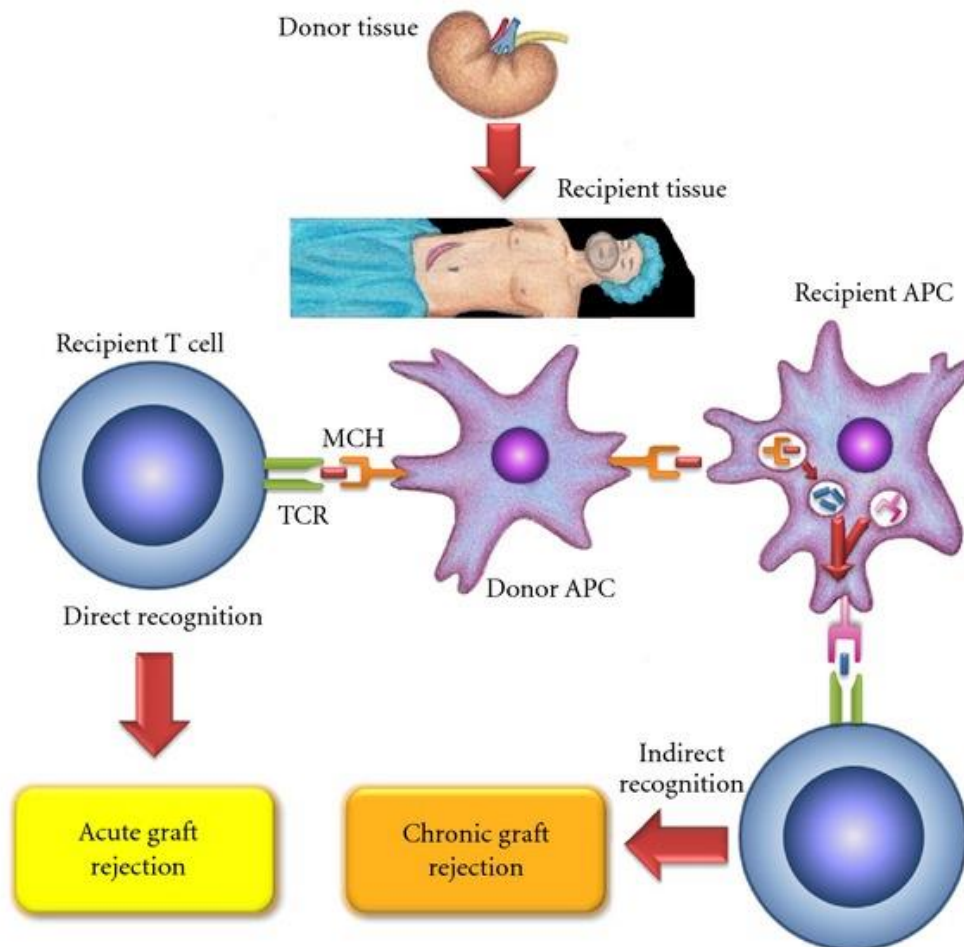


图 1.2 T 细胞对移植物的识别分为直接识别和间接识别

Figure 1.2 Direct and indirect recognition in alloantigen recognition

(Ayala Garcia, M.A., et al., The major histocompatibility complex in transplantation . J Transplant, 2012. 2012: p. 842141.)

在移植免疫当中，可能导致移植失败的最主要的原因包括 HLA-B 和 -DR 抗原的错配^[15, 16]。其中，-DR 抗原的错配在移植手术后六个月之内对移植物的影响

最为严重，而 HLA-B 错配的效应在术后前两年之内逐渐显现。另外，HLA-A 抗原的错配也对移植物的长期存活有较强的不利作用^[17]。

虽然理论上讲 MHC 的不匹配性无疑是引起强烈的移植排斥的主要原因之一，然而，实验结果表明，当供者与受者为同卵双胞胎时，即使双方 MHC 完全匹配，也存在着发生排斥导致移植失败的风险^[18]。在这种情况下发生移植排斥的原因之一是 T 细胞对次要组织相容性抗原（miH）的识别。次要组织相容性抗原是被移植物 MHC 分子递呈的多态性蛋白，MHC I 类分子选择性呈递细胞的内源性多肽，如果这些多肽能代表同一种系不同个体的多态性，那么它们就被成为次要组织相容性抗原^[19]。机体对次要组织相容性抗原 miH 抗原的反应与对病毒感染的反应类似。然而抗病毒感染反应只清除病毒感染的细胞，而移植物的所有细胞都含有 miH 抗原，因此移植物所有的细胞都会最终被免疫应答所摧毁。即使 MHC 型完全匹配，任何一个蛋白质的多态性都会导致潜在的 T 细胞反应，最终排斥整个移植物^[20]。

T 细胞对同种异体抗原进行识别之后，抗原特异性信号通过 TCR-CD3 传递至 T 细胞。然而，单有 TCR-CD3 这一个信号并不足以完成对初始 T 细胞的完全激活，激活的第二个信号是由共刺激分子及其配体的接触作用提供的。共刺激分子大体上可以分为两个家族：B7 家族和 TNF/TNF 受体（TNFR）家族。其中 B7 家族的典型代表是 CD28 和 CD152（CTLA-4），而 TNFR 家族则包括 CD40 和配体 CD154（CD40L）^[21]。CD28 分子结构性地表达于 T 细胞表面，与同属 B7 家族而表达于 APC 表面的 CD80 和 CD86 结合。其中，CD86 起先是以低水平表达于 APC，抗原识别之后其表达水平迅速上调并且成为 CD28 的最主要配体，而 CD80 的诱导和表达则发生在反应的后期。CD28 信号降低 T 细胞激活的阈值，提高了白细胞介素 2（IL-2）mRNA 的稳定性，因此促进 IL-2 的表达，进而达到促进 T 细胞增殖并有效抗凋亡的效果。在免疫反应中，激活的 T 细胞上调 CD152（CTLA-4）的表达水平，CD152 与 CD28 具有同源性，同样能够与 CD80 和 CD86 结合，但是这种结合的亲和度是 CD28 与 CD80/CD86 亲和度的 10 到 20 倍^[22]。CD152 的表达将有效对 CD28 对 CD80/86 的结合表现出竞争作用，因此能够起到免疫调节的作用。CD152 作为一个免疫反应的负调节因子其重要性已

经过试验的验证, CD152 基因敲除小鼠如果暴露在一般饲养环境下的抗原分布中, 会引起因淋巴细胞大规模增殖导致的致命性免疫系统功能紊乱^[23]。CD28 信号通路在 T 细胞的激活中发挥的另外一个功能是上调其他共刺激分子的表达水平, 例如 CD154 (CD40L)。CD154 的配体 CD40 主要表达在抗原递呈细胞表面, 包括 B 细胞在内。CD154 和 CD40 的结合能够对 T 细胞传递正性信号刺激, 促进 B7 家族分子的表达, 因此能够进一步放大 T 细胞的激活作用^[24]。很多新的共刺激分子已经逐渐被发现^[25-27], 目前基本可以认定的事实是, T 细胞与 APC 相互作用的结果是由 TCR-MHC-抗原肽复合体的稳定性以及一系列复杂的共刺激分子提供的正调节信号和负调节信号共同决定的^[28]。已经发现的与 T 细胞激活相关的正负调节作用的共刺激分子以及他们的表达情况和功能概述如表 1.1 所示^[29-31]。正性共刺激分子的功能主要包括促进 T 细胞的激活, 维持 T 细胞的生存, 为效应性 T 细胞的分化提供协助以及为记忆性 T 细胞的形成和再次激活提供正性信号。正性共刺激调节分子可以根据其结构不同分为以下几类: 1. Ig 家族 2. TNF-TNFR 家族 3. TIM 家族 4. 细胞粘附分子^[32]。共刺激分子中最为重要并且近年来在移植领域属于研究热门的包括 CD28/B7, ICOS/B7h, CD40/CD154, CD27/CD70, CD30/CD30L, OX40/OX40L, 4-1BB/4-1BBL, GITR/GITRL, HVEM/LIGHT 等等。相反地, 负性共刺激分子也称作共抑制分子。在功能方面, 共抑制分子可以直接削弱或阻止 TCR 信号并达到抑制 T 细胞激活的目的^[33]。从定义上来说, 共抑制分子在控制 T 细胞生存状态以及激活状态方面所发挥的功能与共刺激分子完全相反。因此, 正性信号和负性信号的功能性整合是决定 T 细胞反应性和 T 细胞稳态的决定性因素。在共抑制分子中, CTLA-4, PD-1, BTLA 以及 CD160 等是近年来器官移植领域的研究热点, 鉴于这几种共抑制分子在抑制 T 细胞反应和诱导外周耐受方面发挥出的重要作用, 它们在器官移植中扮演的角色值得重点关注^[34, 35]。

在 T 细胞的激活过程中共刺激分子无疑扮演的极其重要的角色, 因此共刺激分子的研究在几年前就已经成为器官移植领域的研究前沿之一。毫无疑问, 共刺激分子在控制同种异体免疫反应并且在复杂的反应中寻找新型免疫抑制治疗靶点的研究中处于绝对中心的位置。正如前面提到过的, 共刺激信号本身错综复

Costimulation molecule	Expression of costimulation molecule	Ligand	Ligand expression	Function in T-cell response
CD28	T	B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)	B, M, DC, T	Crucial to naïve T-cell activation and survival
CTLA-4	T	B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)	B, M, DC, T	Inhibits T-cell responses. Important in tolerance. Augments T-cell differentiation and cytokine production.
ICOS	T, NK, Tm	ICOSL	B, M, DC, T	May provide a negative signal to T cells early during the primary response to antigen.
PD-1	T, B, M	PD-L1 PD-L2	B, M, DC, T M, DC	Contrasting data indicates PD-1/PD-L interactions may both activate or inhibit activation of T cells.
?	T	B7-H3	B, T, M, DC, NK	Primarily thought to inhibit T-cell responses but also evidence for a role in T-cell activation.
?	T	B7-H4	T, B, M, DC	Inhibits T-cell proliferation and IL-2 production.
BTLA	T, B	?		Inhibits T-cell proliferation
CD154 (CD40L)	T, NK, Mo, B, E	CD40	B, DC, Mo, M	Stimulates proliferation and cytokine production. Primarily acts on CD4 ⁺ rather than CD8 ⁺ T cells. May have a role in the generation of CD8 ⁺ T-cell memory. Permits survival and proliferation of effector T cells late in the primary response.
OX40 (CD134)	T, Tm	OX40L	B, DC, T	Predominantly important for CD4 ⁺ rather than CD8 ⁺ T-cell responses.
4-1BB (CD137)	T, B, M, NK, DC, E	4-1BBL	B, M, DC	Enhances survival, proliferation and cytokine production by effector T cells late in the primary response.
CD27	T, T _{CM} , NK, B. Lost on T cells after several rounds of division. T, iDC, Mo	CD27L (CD70)	B, DC, T	Required for survival and accumulation of effector T cells following naïve T-cell activation. Interact only in first few hours following T-cell activation
HVEM	Downregulated following T-cell activation	LIGHT	T, Mo, NK, iDC T, iDC, Mo	Promotes proliferation and cytokine production Interact only in first few hours following T-cell activation.
LIGHT	T, Mo, NK, iDC	HVEM	Downregulated following T-cell activation	Important for CD8 ⁺ T-cell proliferation in vitro
CD30	T, B, NK, E	CD30L	B, T	Enhances proliferation and cytokine production. High expression levels may lead to death of the activated T cell. Costimulates proliferation, cytokine production and enhanced killing of target cells.
GITR	T, Treg	GITRL	B, M, DC	Maintenance of Treg numbers
BAFFR	T, Treg, B	BAFF	Secreted	Promotes survival, cytokine production and proliferation.
SLAM	T, B	SLAM	T, B	Enhance IFN- γ production by memory T cells.

表 1.1 与 T 细胞激活相关的共刺激分子和共抑制分子

Table 1.1 Costimulatory molecules with a role in T-cell activation or suppression

(Brook, M.O., K.J. Wood, and N.D. Jones, The impact of memory T cells on rejection and the induction of tolerance. Transplantation, 2006. 82(1): p. 1-9.)

杂, 因此在我们试图操纵共刺激信号以达到诱导移植耐受的过程中面临着很多的挑战^[36]。共刺激信号对同种异体免疫反应的调控作用从 T 细胞的激活全程覆盖

至记忆性 T 细胞和调节性 T 细胞形成，信号繁多复杂，作用范围广。在器官移植研究中，诱导耐受的关键在于控制受者体内效应性 T 细胞/记忆性 T 细胞与调节性 T 细胞之间的平衡^[37]，做到控制对移植物具有破坏性的效应性 T 细胞/记忆性 T 细胞的同时合理利用调节性 T 细胞的抑制作用发挥其对移植物的保护功能。

1.2.2 T 细胞的分化

T 细胞激活完成之后，细胞所处的微环境以及接受的附加刺激信号会促使其向不同的方向发生分化，进一步分化为分泌种类不同的细胞因子具有不同功能的亚群^[38]。CD4⁺ class II 限制性 T 细胞通常在分化中会获得辅助功能（Th），不同的 Th 细胞亚群各自拥有独特的转录因子以及特殊的细胞因子产物，例如 Th1，Th2，Th17，Th9 以及 Thf，CD4⁺ T 细胞分化所需的微环境以及附加刺激信号的总结如图 1.3 所示^[39]。

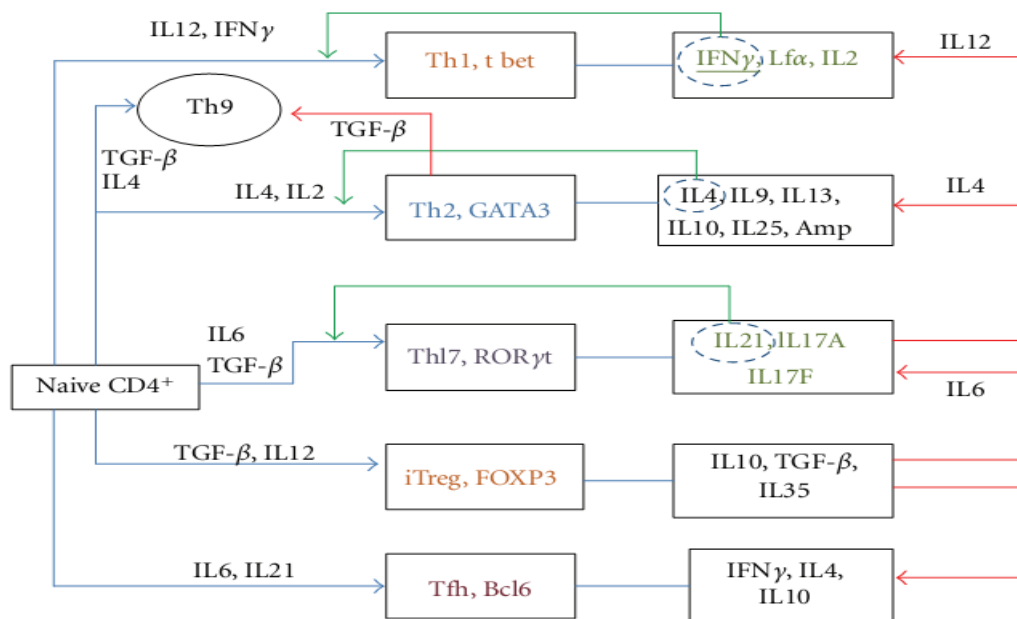


图 1.3 CD4⁺ T 细胞分化的微环境和刺激信号

Figure 1.3 Influence of distinct cytokine milieu in the differentiation of CD4⁺ T cells

(Luckheeram, R.V., et al., CD4⁺ T cells: differentiation and functions. Clin Dev Immunol, 2012. 2012: p. 925135.)

而 CD8⁺ class I 细胞通常分化为 Tc1，Tc2 亚群^[40]，除了这两个亚群之外最近也有文献报道具有分泌 IL-17 功能的 CD8⁺ T 细胞亚群^[41]。激活之后影响 T 细

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库